Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag

zur

Kenntnis der Wirkung des Laudanin.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

der medizinischen Fakultät in Kiel

vorgelegt

von

Wilhelm Brandt,

approb. Arzt aus Kiel.

Kiel 1894.

Druck von Carl Böckel.

No. 25.
Rectoratsjahr 1894/95.
Referent: Dr. **Hensen.**
Zum Druck genehmigt:
W. Flemming,
Decan.

Meiner Tante, Fräulein Tantau,

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154804_0001

Nachdem im Jahre 1816 der Apotheker Sertürner aus dem Opium das schlaferzeugende Alkaloïd Morphin dargestellt hatte, sind im Laufe der nächsten Jahrzehnte aus jener als Arzneimittel so ungemein wichtigen Droge eine ganz erhebliche Zahl anderer Pflanzenbasen erhalten worden. Dem Morphin folgten bald das Narkotin, Kodeïn, Narceïn, Thebaïn, Pseudomorphin und das Papaverin d. h. diejenigen Alkaloïde, welche in der Muttersubstanz in grösserer Menge enthalten sind. — Schon glaubte man, dass ausser diesen genannten sieben Körpern weitere charakteristische basische Stoffe aus dem Opium nicht isoliert werden könnten, als im Jahre 1867 T. & H. Smith bei dem Verarbeiten der Mutterlaugen aus 100 Centnern Opium eine kleine Menge eines neuen Körpers erhielten, den sie Kryptopin nannten. Kurz darauf beschrieb O. Hesse, der ebenfalls bedeutende Mengen von Opium-Mutterlaugen aufgearbeitet hatte, das Kodamin, Laudanin, Mekonidin, Lanthopin, Hydrokotarnin, Protopin, Laudanosin und Gnoskopin, denen später Merck noch das Tritopin und Smith das Xanthalin hinzufügten.

Von den genannten Basen wurden diejenigen, welche am längsten bekannt sind, chemisch wiederholt untersucht und auch ihre Wirkung auf Mensch und Tier genauer festgestellt. Bezüglich der seltneren Opium-Alkaloïde lässt sich leider ähnliches nicht sagen. Wir wissen über die Wirkung von einzelnen dieser Stoffe garnichts; mit anderen hat man wohl vereinzelte Versuche angestellt, aber eine befriedigende Aufklärung ihrer Wirkungsart ist noch zu erwarten.

Zu diesen letzteren Alkaloïden gehört das Laudanin, das zuerst im Jahre 1874 von C. Falck an Tieren geprüft wurde. Diese Untersuchung, zu welcher ein von O. Hesse zur Verfügung gestelltes Praeparat benutzt wurde, konnte erst im Jahre 1890 weiter geführt werden; über einen Teil der damals in dem hiesigen Institut ausgeführten Versuche haben C. Dose und C. Grimm berichtet. Unabhängig hiervon haben 1892 S. Fubini & A. Benedicenti sich ebenfalls bemüht die Wirkung des Laudanin aufzuklären.

Von Interesse für diese Arbeit dürfte es sein, auf die Ergebnisse jener Untersuchungen etwas genauer einzugehen.

C. Falck[1]) benutzte zu seinen Untersuchungen Hunde, Katzen und Kaninchen, denen das von Hesse gelieferte freie Alkaloïd unter die Haut eingespritzt worden war, nachdem man zu der abgewogenen Giftmenge die aequivalente Menge stark verdünnter Salzsäure hinzugefügt hatte. Die bei den Tieren beobachteten Symptome wurden genauer festgestellt und auf Grund der Beobachtungen der Schluss gezogen, dass »das Laudanin sehr ähnlich wirkt wie das Strychnin und Brucin und, wie diese Alkaloïde, zu den Tetanicis gerechnet werden darf.«

Um die Wirkung des Laudanin auf Herz und Gefässe kennen zu lernen, wurden dann im Jahre 1889 im hiesigen Institute Versuche an Kaninchen angestellt. Kleinste Gaben des Laudaninsalzes, in die vena jugularis eingeführt, bedingten schnell vorübergehende Beschleunigung der Atmung und des Herzschlages, sowie Erhöhung des Blutdruckes, welche aber schon nach kurzer Zeit dem normalen Verhalten wich. — Bei Darreichung einer grösseren Giftmenge wurde die Atmungsthätigkeit kaum verändert. Dagegen stieg infolge heftigen tetanischen Krampfes der Blutdruck maximal in die Höhe; während die tetanische Affektion noch fortbestand, sank dann der Druck schnell ab zum normalen Stand und noch unter diesen. Wurde jetzt bei dem atemlos liegenden Tiere die Atmung künstlich unterhalten, so erreichte der Druck in kurzer Zeit den normalen Stand wieder.

Um die Einwirkung des Krampfes auszuschliessen, wurden einzelne Tiere zunächst in Kurare-Lähmung versetzt und dann ihnen das Gift beigebracht. Auch unter diesen Versuchsbedingungen

[1]) Deutsche Klinik 1874. S. 297, 305, 313, 321 u. 329.

wurde selbst durch recht kleine Laudanin-Gaben erhebliche Steigerung des Blutdruckes veranlasst, welche bei mittleren Gaben die doppelte Höhe des normalen Druckes erreichen konnte. Sehr grosse Giftmengen, nach und nach in das Blut des Tieres eingeführt, setzten dann den Druck in so bedeutendem Masse herab, wie es etwa durch die Wirkung des Chloralhydrat geschieht. Auffallende Veränderung der Pulszahl trat bei den kurarisierten Tieren nicht hervor; meist wurde eine geringe Verlangsamung beobachtet, welche auch dann eintrat, wenn beide Vagi vor der Vergiftung durchschnitten waren.

Wurde vor der Vergiftung das Kaninchen in Chloralschlaf versetzt, so konnte durch das Laudanin nur die erwähnte Wirkung auf die Atmung hervorgerufen werden, während der Blutdruck nur eine ganz geringe Erhöhung erfuhr; tetanische Affektion wurde in diesem Falle nicht beobachtet. C. Dose[2]), der über die betreffenden Versuche in seiner Dissertation berichtete, schliesst aus diesen Versuchen, dass »das Laudanin, ähnlich wie das Strychnin, das vasomotorische Centrum beeinflusst und damit Aenderungen des Blutdruckes hervorruft, die mit den Strychninwirkungen in Parallele gestellt werden dürfen,« sowie dass »das Laudanin in die Reihe der Opium-Alkaloïde neben das Thebaïn zu stellen ist.«

Im Anschluss an diese Untersuchungen über die Einwirkung des Laudanin auf den Kreislauf wurden im hiesigen Institut noch weitere Tierversuche mit jenem Präparat ausgeführt. C. Grimm[3]) hat in seiner Dissertation besonders die Frage behandelt, in welcher Weise quantitativ das Laudanin auf Kaninchen und Taube einwirkt, und gefunden, dass in dieser Beziehung fast völlige Übereinstimmung herrscht zwischen Laudanin und Thebaïn,

Im Jahre 1892 veröffentlichten S. Fubini & A. Benedicenti[4]) »Experimentelle Bemerkungen über das Laudanin.« Zu ihren Untersuchungen hatten sie eine kleine Menge der reinen Base erhalten, die sie, weil in Wasser und kaltem Alkohol unlöslich, in Olivenöl lösten und so den Tieren beibrachten; meist

---

[2]) C. Dose, Beitrag zur Kenntnis der Laudanin-Wirkung. Dissertation. Kiel 1890.

[3]) C. Grimm, Über Thebaïn und Laudanin. Dissertation. Kiel 1891.

[4]) Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre. 1892. Bd. 14. S. 630—636.

geschah die Injektion in die Bauchhöhle, eine Stelle, von der aus das Gift am schnellsten zur Wirkung gelangte. Bei Fröschen beobachteten F. & B. strychninartige Wirkungen, und zwar sowohl nach grossen wie nach kleinen Dosen; auf diese Krampferscheinungen folgten bei grossen Giftmengen später Lähmungen. Die Laudaninkrämpfe, welche durch Chloroform beseitigt werden können, gehen auch nach ihnen von den Nervencentren, dem Rückenmark und dem verlängerten Mark aus. Auf das Herz des Frosches wirkte das Gift stark verlangsamend. — Auch bei dem Salamander rief das Gift strychninartige Wirkungen hervor; ähnlich bei weissen Mäusen, bei denen vor dem Krampf grosse Aufregung, Beschleunigung der Atmung, Zittern etc. nachgewiesen wurde. — Bei dem Hunde konnte unter Laudaninwirkung durch Reizung des Halsvagus nur Verlangsamung der Herzthätigkeit, nicht aber Herzstillstand hervorgerufen werden.

Man kann nicht behaupten, dass durch jene Untersuchungen die Wirkung des Laudanin endgültig festgestellt worden sei, zumal da die genannten Forscher die unverbundene Base benutzten, die sie bei hoher Temperatur in Olivenöl lösten und so den Tieren in die Bauchhöhle einspritzten. Wäre es nicht richtiger gewesen die Base unter Benutzung sehr verdünnter Salzsäure zu lösen und unter die Haut einzuspritzen? Dass die gewählte Art der Versuchanstellung weitere Vergleiche mit den Versuchen Anderer erschwert resp. verbietet, kann wohl kaum bezweifelt werden und dürfte direkt sich ergeben aus einer Zusammenstellung, die Fubini & Benedicenti über die Wirkungskraft verschiedener Opiumalkaloïde mitteilen. Fubini hat nämlich aus Versuchen an Meerschweinchen die minimal letalen Gaben bestimmt

für Thebaïn zu 30 mg,
„ Kodeïn zu 120 mg,
„ Laudanin zu 150 mg,
„ Morphin zu 580 mg.

Da drei dieser Gifte als Hydrochlorat benutzt worden waren, so haben wir die festgestellten Gaben zunächst auf die freien Basen umgerechnet und sie hier zusammengestellt mit den Ergebnissen

verschiedener Untersuchungen, welche im hiesigen Institut mit den genannten Opiumalkaloïden an Kaninchen ausgeführt worden sind:

Alkaloïd.	Minimal letale Gabe für 1000 g Körpergewicht.		Verhältnis
	Kaninchen	Meerschweinchen	
Thebaïn:	12,00 mg	25,53 mg	1 : 2,13
Laudanin:	15,20 „	150,00 „	1 : 9,87
Kodeïn:	38,23 „	96,58 „	1 : 2,53
Morphin:	188,12 „	440,22 „	1 : 2,34

Ein Blick auf die Verhältniswerte belehrt uns, dass das Laudanin in seiner Wirkungsintensität von den drei anderen Opiumalkaloïden ganz bedeutend abweicht; denn während für Thebaïn, Kodeïn und Morphin das Verhältnis der Dosen für Kaninchen und Meerschweinchen, unter einander ziemlich übereinstimmend, zwischen 2,13 und 2,53 beträgt und im Mittel sich auf 2,33 stellt, ist dies Verhältnis für das Laudanin auf mehr als das vierfache erhöht, sicher nur deshalb, weil F. & B. zu ihren Versuchen das schwer lösliche Alkaloïd in öliger Lösung in die Bauchhöhle einspritzten, während bei allen anderen Versuchen wässerige Lösungen der Salze unter die Haut gespritzt wurden. Wir würden gar nicht auf das unzulässige solcher Vergleiche hingewiesen haben, wenn nicht F. & B. einen grossen Wert auf die von ihnen festgestellten minimal letalen Dosen gelegt hätten.

W. v. Schröder[5]) hat 1883 Untersuchungen über die pharmakologische Gruppe des Morphin veröffentlicht und auf Grund der erhaltenen Ergebnisse die berücksichtigten Opiumbasen in die Morphin- und Kodeïngruppe getrennt. Massgebend hierfür waren in erster Linie die Ergebnisse der an Fröschen ausgeführten Versuche, bei denen ganz besonders kleinste, eben noch wirksame Gaben verwendet wurden. Die mit Laudanin bisher an dem genannten Tiere angestellten Versuche liessen eine Entscheidung

[5]) Archiv für experiment. Pathol. und Pharmak. Bd. 17. S. 96—144.

der Frage, ob die Base zur Morphin- oder Kodeïngruppe gestellt werden müsse, nicht zu.

Herr Professor Falck war deshalb schon seit längerer Zeit bemüht zur Aufklärung der Verhältnisse beizutragen und forderte mich auf, als ich ihn um ein Thema zu einer Dissertation bat, mich an den noch anzustellenden Versuchen zu beteiligen. Da mir gleichzeitig auch die Protokolle der Versuche, die früher angestellt worden waren, zur Verfügung gestellt wurden, so kann ich im folgenden über alles das berichten, was im hiesigen Institut bezüglich der Wirkung des Laudanin festgestellt werden konnte.

Zunächst sei bezüglich der Ausführung der Versuche vorausgeschickt, dass zu diesen das in Wasser leicht lösliche Laudaninhydrochlorat diente, das in Wasser gelöst den Tieren meist unter die Haut gespritzt wurde.

1.

Versuche an Fröschen.

A. Wirkung auf das Nervensystem.

Tabelle 1.

No. der Versuche.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relativgabe in mg	Bemerkungen.
1	25,5	0,52	20,4	Fortbewegung erschwert.
2	48,2	1,12	23,2	» » ; Beginn d. Narkose
3	33	0,8	24,2	» » ; Narkose resp. Schwäche.
4	30	0,8	26,7	dieselbe Wirkung.
5	26,5	0,8	30,2	» »
6	23,5	0,92	39,2	» » , aber stärker.
7	26,5	1,32	49,8	» » , » »
8	34,5	2,00	57,9	nach 27 m. Tetanus, dann Reflexkrämpfe.
9	30,5	1,84	60,33	» 31 m. » » »
10	31,5	2,52	80,00	» 33½ m. » » »
11	34,2	3,42	100,00	» 24 m. » » »

Zu den in Tabelle 1 aufgenommenen Versuchen dienten vorzugsweise Temporarien, denen die Giftlösung in den Rückenlymphsack eingeführt wurde.

Es seien hier zunächst, um die Art der Giftwirkung anschaulicher zu machen, einige der Protokolle auszugsweise mitgetheilt.

3. Versuch

33 g schwere Temporaria.

10 h 41 m: 26 Atmungen in 15 Sek.
53 m: Einspritzung von 0,8 mg Laudaninsalz.
57 m: 41 Atmungen in 15 Sek.
11 h 5 m: 38 » » » »
16 m: 28 » » » »; springt auf stärkere Reize unbeholfen vor, kann die Beine nicht anziehen.
21 m: 29 Atmungen in 15 Sek.: springt erst hoch, wenn stärkere Reize mehrmals nach einander eingewirkt haben, und fällt auf dieselbe Stelle ganz schlaff hin; dabei bleiben die Beine zunächst schlaff, so wie sie auf die Unterlage geschlagen, liegen und werden erst nach und nach wieder an den Körper herangezogen.
26 m: 31 Atmungen in 15 Sek.
28 m: Versuch wie bei 11 h 21 m mit gleichem Ergebnis; auf den Rücken gelegt, bleibt der Frosch mit lang ausgestreckten Beinen liegen, dreht sich nach längerer Zeit auf nochmaligen Reiz wieder um.
33 m: 26 Atmungen in 15 Sek.; lässt sich ohne Mühe auf den Rücken legen und bleibt so dauernd liegen, zuweilen erfolglos Versuche zum Aufrichten machend.
52 m: 31 Atmungen in 15 Sek.
12 h 17 m: 33 » » » »
1 h 0 m: 37 » » » »; liegt noch immer auf dem Rücken. Beobachtung eingestellt.
2 h 0 m: Sitzt wieder.

Bei dem Tiere des 4. Versuches trat im allgemeinen dieselbe Wirkung ein; jedoch konnte der Frosch schon frühzeitiger auf den Rücken gelegt werden.

Im Verlauf des 5. Versuches wurde 13 Minuten nach der Vergiftung nachgewiesen, dass das Tier selbst auf starke Reize nur die Hinterbeine etwas anzog, dass stärkere Reize dasselbe zum Fortgehen und erst ganz starke zu unbeholfenem Sprung veranlassten. 10 Minuten später war das Tier empfindlicher geworden

und konnte leichter zum Gehen und Springen veranlasst werden; dieser Zustand dauerte etwa $^3/_4$ Stunde und machte dann wieder einer geringeren Empfindlichkeit Platz.

7. Versuch.

10 h 36½ m: Einer 26,5 g schweren Temporaria wird 1,32 mg Laudaninsalz eingespritzt.

48 m: jede Berührung giebt Anlass zum Sprung; doch ermudet das Tier leicht, fällt einige Male auf den Rücken und bleibt so kurze Zeit liegen.

57 m: reagiert träger, springt ungeschickter als vorher.

11 h 3 m: springt hoch, fällt auf den Rücken und bleibt so liegen.

20 m: jede Berührung des auf dem Rücken liegenden Tieres veranlasst anfangs stärkere, dann schwächere Reflexzuckungen bes. der lang ausgestreckten Hinterbeine, ein Verhalten, welches lebhaft an den abgematteten Strychninreflexfrosch erinnert.

41 m: liegt noch immer auf dem Rücken lang gestreckt. Berührung der Zehen ruft Reflexzuckung mit Streckung der vorher gebeugten Hinterbeine hervor.

12 h 2 m: die Hinterbeine sind jetzt an den Körper angezogen; das Tier kann aber noch nicht springen.

39 m: hat sich wieder hoch gesetzt; springt hoch, bleibt auf dem Rücken liegen.

8. Versuch.

34,5 g schwere Esculenta.

10 h 30 m: Einspritzung von 2 mg Laudaninsalz. Vorher 18 bis 21 Atmungen in 15 Sek.

41 m: 33 Atmungen in 15 Sek.

52 m: 31 » » » »

54 m: springt krampfig in die Höhe; Schwimmhäute ausgebreitet.

55 m: stärker krampfig.

57 m: Tetanus.

58 m: zweiter Anfall, dem schnell noch viele folgen; Hautsekretion.

11 h 7 m: jeder Reiz bedingt Zuckung mit Ausbreitung der Schwimmhäute.

32 m: zwischen 2 Anfällen 15 Atmungen in 30 Sek.

3 h 10 m: noch immer Reflexzuckungen; zur Seite gelegt: heftiger Tetanus.

7 h 0 m: noch immer Reflexzuckungen; Tier erholt sich später wieder.

Die vorstehend mitgeteilten Protokollauszüge lassen erkennen, dass die Wirkung des Laudanin in erheblicher Weise von der Grösse der Giftgabe abhängig ist. Kleine Dosen rufen die Symptome der Narkose hervor; die Tiere bleiben auf dem Tische ruhig sitzen, ohne zu entfliehen, und auf mässige Reize springen sie nur in ungeschickter Weise fort; bald reagieren sie auch in dieser Weise nicht mehr, selbst die stärksten Reize veranlassen nur ein Vorwärtsgehen oder Kriechen; auch kann jetzt das Tier ohne Gegenbewegungen auf den Rücken gelegt werden, auf dem es lange liegen bleibt.

Ist die gereichte Giftmenge etwas grösser, dann können bei dem schlaff auf dem Rücken liegenden Tiere durch jede Berührung stärkere, dann schwächere Zuckungen der Beine ausgelöst werden, ähnlich wie in dem späteren Stadium der Strychninvergiftung. — Noch grössere Gaben fügen den typischen tetanischen Anfall hinzu. — Offenbar kommen bei der Einwirkung des Laudanin auf den unversehrten Frosch zwei Wirkungen in Betracht und in gewissem Sinne in Gegenstreit: eine narkotische, welche sich auf das Gehirn erstreckt und durch welche die Fähigkeit zur spontanen Bewegung (Sprung etc.) herabgedrückt wird, und eine tetanische, welche sich, infolge erhöhter Reflexerregbarkeit des Rückenmarks, im Auftreten tetanischer Anfälle zu erkennen giebt.

In der oben bereits erwähnten Abhandlung hat v. Schröder die von ihm untersuchten Opiumalkaloïde in 2 Gruppen geordnet: die Morphin- und Kodeïngruppe, und in letztere diejenigen Gifte verwiesen, bei welchen »das tetanische Stadium der Wirkungsweise den Character aufdrückt«.

Beurteilen wir unsere Ergebnisse im Sinne v. Schröder's, so kommen wir zu der Ueberzeugung, dass das Laudanin ebenfalls der Kodeïngruppe zuzurechnen ist und dass es in der von v. Schröder

aufgestellten Reihe seinen Platz erhält zwischen dem Papaverin und dem Kodein; denn bei dem Laudanin ist die narkotische Wirkung stärker als bei dem Kodein, die tetanische aber stärker als bei dem Papaverin.

Ist somit die Frage bezüglich der Zugehörigkeit des Laudanin beantwortet, so muss nunmehr aufgeklärt werden, wie die tetanische Wirkung zu deuten ist.

12. Versuch.

46,6 g schwere Esculenta.

10 h 54 m: Einspritzung von 3,5 mg Laudaninsalz. Kurz vorher 13, 15, 13 Atmungen in je 15 Sek.

11 h 6 m: 22 Atmungen in 15 Sek.; sitzt ruhig.

8 m: 27 Atmungen in 15 Sek.; öfteres Zusammenfahren.

10 m: springt in die Höhe; Tetanus.

14 m: liegt seit dem Tetanus lang gestreckt; oft Reflexkrämpfe.

16½ m: Durchschneidung der Medulla.

18 m: Reizung der Nasenspitze, Augen etc. bleibt ohne Wirkung; dagegen löst Berührung der Arme, Hinterbeine etc. tetanische Affektion der Muskel mit Ausnahme der des Kopfes aus.

25 m: fortdauernd spontane tetanische Streckungen des Hinterkörpers.

Dieser Versuch wurde mit gleichem Ergebnis wiederholt ausgeführt.

15. Versuch.

39,9 g schwere Esculenta.

10 h 40 m: Durchschneidung des Rückenmarkes zwischen 3. u. 4. Wirbel.

50 m: Einspritzung von 3,5 mg Laudaninsalz in den Lymphsack der Seite.

10 h 2 m: Krampf im Vorderkörper ohne Beteiligung des Hinterteils.

8 m: schon länger nur Reflexe im Vorderkörper; der Hinterkörper reagiert wie vor der Vergiftung durch Abwehrbewegungen ohne Krampf.

10 h 24 m: derselbe Zustand.

40 m: auch der Hinterkörper ist jetzt tetanisch affiziert.

Sektion: Rückenmark zwischen 3. u. 4. Wirbel völlig durchschnitten.

Auch dieser Versuch wurde mit gleichem Ergebnis mehrfach wiederholt.

Die Protokolle des 12. und 15. Versuches bedürfen einer kurzen Besprechung. Wiederholt ist von den verschiedensten Experimentatoren festgestellt, dass die Durchschneidung der Medulla oblongata bei dem im Krampfe daliegenden Frosch uns darüber zu belehren vermag, ob das Gift direct auf das Krampfcentrum einwirkt, oder ob die tetanische Affektion eine Wirkung auf das Rückenmark ist. Ist ersteres der Fall, dann wird nach Durchschneidung der Medulla der Hinterkörper des Frosches in Ruhe versetzt, während sonst die Krampfaffektion fortbesteht. Letzteres war bei unseren Tieren der Fall. Die Durchschneidung der Medulla oblongata wirkte genau so wie bei dem in Strychnintetanus versetzten Tiere; auf reflektorische Erregung folgt tetanische Affektion der Arme und des übrigen Körpers, während die Kopfmuskulatur völlig krampffrei befunden wurde. Wir werden mithin zu der Annahme gedrängt, dass der Laudanintetanus in gleicher Weise zustande kommt, wie der durch Strychnin bedingte.

Das Ergebnis des 15. Versuches steht damit im Einklang. Infolge der kurz vor der Vergiftung ausgeführten Durchschneidung des Rückenmarks zwischen dem 3. und 4. Wirbel ist, wie Bernstein durch Injektionsversuche nachgewiesen hat, der untere Teil des Rückenmarkes von der Blutzufuhr abgesperrt und damit vor Vergiftung geschützt. Daher trat bei den so behandelten Tieren der Laudaninkrampf nur in dem Vorderkörper ein, ebenso die Reflexkrämpfe; und erst nach längerer Zeit, nachdem wahrscheinlich durch Diffusion das Gift auch zu dem unteren Teil des Rückenmarks gelangt war, wurde der Hinterkörper tetanisch affiziert.

Ueber die Wirkung sehr grosser Gaben des Giftes auf unversehrte Frösche giebt folgendes Protokoll Aufschluss.

18. Versuch.

11 h 19 m: Einer männlichen 28,9 g schweren Esculenta werden 10 mg Laudaninsalz (=346 mg pro Kilo) eingespritzt.
29½ m: nach schwacher krampfiger Affektion tritt heftiger Tetanus ein, dem bald neue kurze tetanische Stösse folgen.
32 m: die Anfälle werden schwächer und kürzer.
36 m: Tier völlig erschlafft; spontane Zuckungen nur noch selten.
49 m: auf Reize nur sehr schwache Reaktion; hin und wieder noch spontane Zuckungen.
4 h 15 m: ganz selten schwache spontane Zuckung; auf Reize nur sehr geringe Reaktion.

Dieser Versuch, mit dem andere in die Hauptsache übereinstimmten, lehrt, dass Giftmengen, welche die minimal letale Gabe um etwa das sechsfache überschreiten, schon nach 10 Minuten Tetanus bewirken, welchem bald ein lähmungsartiger Zustand folgt. Fraglich ist, ob diese Lähmung als direkte Giftwirkung angesprochen werden darf oder ob sie indirekt als Folge des heftigen Krampfes eintritt.

Hierüber geben folgende Versuche Aufklärung.

21. Versuch.

9 h 49 m: Einer weiblichen 29 g schweren Temporaria wird der linke Ischiadicus hoch durchschnitten und
11 h 0 m: 25 mg Laudaninsalz (862 mg pro Kilo) eingespritzt.
11 m: Tetanus, dem noch viele Anfälle folgen.
12 h 25 m: linker Ischiadicus: 56 RA : Zuckung, 57 RA : 0.
Ganz selten spontane Streckung des Körpers.
3 h 45 m: Tier liegt regungs- und reaktionslos da, ist völlig erschlafft.
Linker Ischiadicus: 52 RA : Zuckung, 53 RA : 0.
7 h 10 m: l. Ischiadicus: 31 RA : Z., 32 RA : 0.

Am nächsten Tage:

11 h 45 m: l. Ischiadicus: 7 RA : Z., 7,5 RA : o.
Rechter Ischiadicus im Becken frei gelegt und bis oRA geprüft: keine Reaktion. Die Muskeln des Oberschenkels direkt gereizt: reaktionslos. Frisch frei gelegter Muskel des l. Unterschenkels: 17 RA: Z., 18 RA: o. Herz steht still.

22. Versuch.

9 h 58 m: Einer 27,2 g schweren Esculenta wird der linke Ischiadicus durchschnitten und

1 h 2 m: 25 mg (= 919 mg pro Kilo) Laudaninsalz eingespritzt.

8 m: Tetanus, dem viele Anfälle folgen.

3 h 40 m: liegt regungslos da, reagiert nicht, ist völlig erschlafft. L. Ischiadicus: 42 RA : Z, 43 RA : o.

7 h 10 m: l. Ischiadicus: 35 RA : Z; 36 RA : o.

Am folgenden Tage:

11 h 30 m: l. Ischiadicus bis oRA geprüft ohne Reaktion. Frisch frei gelegte Muskeln: 15 RA : Z; 16 RA : o.
Rechter Ischiadicus im Becken frei gelegt und bis oRA geprüft ohne Reaktion. Herz schlägt noch; Vagusreizung ohne Erfolg.

Diese beiden Versuche lehren, dass sehr grosse Dosen Laudanin die Erregbarkeit der Nerven durch den induzierten Strom ganz bedeutend herabsetzen, ja zum Schwinden bringen; die direkt gereizten Muskeln erweisen sich dagegen noch erregbar.

Zur weiteren Aufklärung wurde bei anderen Tieren zunächst die Medulla durchschnitten und ca. 18 Stunden später die linke Hinterextremität durch Massenligatur unter Schonung des Nerven abgebunden, um sie vor Vergiftung zu schützen; der rechte Ischiadicus wurde durchschnitten und seine Erregbarkeit peripher geprüft. Alsdann wurde eine sehr grosse Gabe Laudaninsalz eingespritzt.

23. Versuch.

31 g schwere Temporaria.

10 h 28 m: Einspritzung von 25 mg Laudaninsalz (= 806 mg pro Kilo.)

10 h 37½ m: heftiger Tetanus, dem zahlreiche kurzere Anfälle folgen.
11 h 39—41 m: rechter Ischiadicus:
peripher: 48 RA : Z; 49 RA : 0.
centraler Stumpf: 38 RA : Zuckung des linken Beines.
12 h 25 m: Frosch völlig regungs- und reaktionslos.
43—46 m: linker Ischiadicus: 50 RA : Z; 51 RA : 0;
rechter » peripher: 48 RA : Z, 49 RA : 0.
central: 14 RA : Zuckung des linken Beines. 15 RA : 0.
1 h 22 m: r. Ischiadicus central: 6 RA : Zuckung des l. Beines. 8 RA : 0.
3 h 44 m: r. Ischiadicus central: oRA : 0. Rechter Plexus in der Bauchhöhle freigelegt, 8 RA : Zuckung des l. Beines, 9 RA : 0;
linker Plexus in der Bauchhöhle : 46 RA : Z; 47 RA : 0.
L. Ischiadicus 50 RA : Z, 51 RA : 0;
r. » peripher: 30 RA : Z, 31 RA : 0.
5 h 0 m: Rückenmark freigelegt und bis oRA geprüft ohne Reaktion.
R. Ischiadicus peripher: 30 RA : Z, 31 RA : 0.
l. » 50 R : Z, 51 RA : 0.
7 h 20 m: Dasselbe Resultat. Gastrocnemii freigelegt:
links 24 RA : Z, 25 RA : 0;
rechts 27 RA : Z, 28 RA : 0.

24. Versuch.

35,5 g schwere Esculenta.

10 h 24½ m: Einspritzung von 25 mg Laudaninsalz (= 704 mg pro Kilo.)
33 m: Tetanus.
11 h 33—38 m: rechter Ischiadicus:
peripher: 43 RA : Z, 44 RA : 0.
central: 34 RA : Zuckung im linken Bein, 35 RA : 0.
12 h 25 m: Tier liegt reaktionslos.
41 m: r. Ischiadicus central bis oRA geprüft: keine Reaktion;
r. Plexus in der Bauchhöhle:
12 RA : Zuckung im l. Bein; 14 RA : 0.

1 h 8 m: r. Plexus reaktionslos.
14 m: Rückenmark freigelegt:
14 RA : Zuckung im l. Bein, 15 RA : 0.
6 h 10 m: Rückenmark: 10 RA : Zuckung im l. Bein, 11 RA : 0.
7 h 5—10 m: Rückenmark bis oRA : 0;
r. Ischiadicus peripher: 43 RA : Z, 44 RA : 0.
l. » » 45 RA : Z, 46 RA : 0.

Aus diesen Versuchen können wir den Schluss ziehen, dass die lähmende Wirkung des Laudanin zum Teil wenigstens auf Schwächung des Rückenmarks durch die Giftwirkung beruht. Da aber auch eine Einwirkung des Giftes auf die peripheren Teile des Nervensystems stattzufinden schien, wurden hierüber noch einige specielle Versuche gemacht.

Nach Zerstörung von Gehirn und Rückenmark und Eröffnung der Brust- und Bauchhöhle wurde eine mit Kanüle versehene Spritze in die absteigende Aorta eingebunden; die linke Iliaca wurde unterbunden und die beiden Plexus ischiadici zur elektrischen Prüfung frei praepariert. Alsdann wurde langsam eine abgemessene Menge Laudanin in die rechte Iliaca eingespritzt und von Zeit zu Zeit die Erregbarkeit der Plexus festgestellt.

25. Versuch.

51,2 g schwere Temporaria.

1 h 38—40 m: linker Plexus: 52 RA : Z, 53 RA : 0.
rechter » 55 RA : Z, 56 RA : 0.
41—44½ m: Einspritzung von 7 mg Laudaninsalz als 0,4 %ige Lösung in die rechte Iliaca.
48½ m: r. Plexus vorsichtig geprüft von 55 RA an: 15 RA : Z, 16 RA : 0.
50 m: l. Plexus: 48 RA : Z, 49 RA : 0.
52 m: r. » bis oRA geprüft: keine Reaktion.
56 m: l. » : 47 RA : Z, 48 RA : 0.
r. Gastrocnemius frei gelegt: 35 RA : Z, 36 RA : 0.
l. Gastrocnemius: 31 RA : Z, 32 RA : 0.

Derselbe Versuch wurde auch an einer Esculenta ausgeführt und ergab im wesentlichen das gleiche Resultat.

Auf Grund dieser Versuche darf als festgestellt angesehen werden, dass das Laudanin, wenn es in grossen Gaben mit den Endapparaten der motorischen Nerven allein in Berührung gebracht wird, lähmend im Sinne des Kurare einwirkt, und dass mithin auch die beim unversehrten Frosch hervortretende Reaktionslosigkeit und Lähmung zum Teil in einer peripheren Einwirkung des Giftes auf die Endapparate der motorischen Nerven begründet ist.

Der Schluss, welchen wir aus allen bisher mitgeteilten Froschversuchen ziehen dürfen, ist folgender. Das Laudanin besitzt eine narkotische Wirkung — eine Wirkung, welche von Fubini & Benedicenti nicht erwähnt wird —, und fast gleichzeitig wird infolge des direkten Einflusses auf das Rückenmark die Reflexerregbarkeit in solchem Masse gesteigert, dass tetanische Krämpfe auftreten. Auf den Tetanus folgt besonders nach grossen Gaben ein Zustand der Lähmung, welche teils auf centraler Wirkung des Giftes auf das Rückenmark, teils auf peripherer auf die motorischen Nerven beruht.

B. Wirkung auf das Herz.

Schon bei den im vorigen Abschnitte besprochenen Versuchen wurde der Herzthätigkeit Beachtung geschenkt. Zur Entscheidung der Frage ob dem Gifte eine besondere Wirkung auf das Herz zukomme, wurden noch einige Versuche an Fröschen ausgeführt, indem man ihnen das Herz freilegte und sie nach Feststellung der normalen Pulszahl vergiftete.

27. Versuch.

35,4 g schwere Esculenta.

10 h 45 m: Herz freigelegt.
13, 12, 14, 14 Kontraktionen in je 15 Sek.
53 m: 12, 12, 12, 12 in je 15 Sek.
55 m: Einspritzung von 2 mg Laudaninsalz (= 56,5 mg pro Kilo.)
57 m: —, 13, 13, 12 Kontraktionen in je 15 Sek.
58 m: 13, 13, 13, 13 „ „ „
11 h 3 m: 13, 14, 13, 13 „ „ „
8 m: —, 13, —, 14 „ „ „
15 m: 13, 11, 13, 12 „ „ „

11 h 20 m: —, 12, 12, 13 Kontraktionen in je 15 Sek.
25 m: 13, 12, 13, 13 „ „ „
31 m: 12, 12, 12, 12 „ „ „

Bei diesem Tiere hat die kleine Gabe, welche noch nicht tetanisch wirkte, kaum eine Aenderung der Herzthätigkeit bewirkt; wir dürfen demnach annehmen, dass das Herz durch Laudaningaben, welche nur narkotisch wirken, nicht beeinflusst wird.

30. Versuch.

41,3 g schwere Esculenta.

11 h 20 m: Herz freigelegt.
14 Kontraktionen in 15 Sek.
40 m: 14 „ „ „
41 m: Einspritzung von 30 mg Laudaninsalz (= 726 mg pro Kilo) unter die Haut des Oberschenkels.
44 m: 15, 14, 14, 14 Kontraktionen in je 15 Sek.
50 m: 13, 13, 14, 13 „ „ „
52 m: 12, 13, 13, 12 „ „ „ ;
Streckungen.
54 m: 12, 12, 12, 12 Kontraktionen in je 15 Sek. ;
Streckungen.
56 m: 12, 11, 11, 11 Kontraktionen in je 15 Sek. ;
Tetanus, dem viele Anfälle folgen.
57 m: 11, 11, 11, 10 Kontraktionen in je 15 Sek.
58 m: 11, 10, 11, 10 „ „ „
12 h 0 m: 10, 11, 10, 10 „ „ „
2 m: 10, 9, 9, 9 „ „ „
5 m: —, —, 8, 8 „ „ „
22 m: 13 Kontraktionen in 1 Minute
31 m: 18 „ „ „ , sehr regelmässig;
keine Reflexe mehr.
12 h 41 m: 15 Kontraktionen in 1 Minute;
2 h 41 m: 12 „ „ „ ; Tier reaktionslos.
3 h 17 m: 14 „ „ „ , unregelmässig.
4 h 15 m: 11 „ „ „
18 m: Eine Spur Muskarin auf das Herz.
21 1/4 m: Die letzte Kontraktion; Herzstillstand in Diastole.
23 1/2 m: Auf mechanischen Reiz eine Kontraktion.

26 m: Spur Atropin auf das Herz; nach 37 Sek. die erste Kontraktion.

32 m: 8 Kontraktionen in 1 Minute. Beobachtung jetzt eingestellt.

Aus den letzten Versuchen ist zu ersehen, dass grössere Laudaningaben die Schlagfolge des Herzens schon vor Ausbruch des Tetanus etwas herabdrücken; dies tritt aber besonders stark ein, sobald sich allgemeine Krämpfe einstellen. Die Herzthätigkeit erfährt dann schnell eine bedeutende Einbusse und stellt sich auf weniger als $^1/_4$ der normalen Zahl. Bei dem so stark geschwächten Herzen vermag sich die typische Muskarinwirkung in kurzer Zeit zu entfalten und kann typisch durch Atropin wieder beseitigt werden. Die normale Schlagfolge wurde bei unseren Versuchen aber nicht wieder erreicht; wir dürfen daraus schliessen, dass die durch das Laudanin bedingte Verlangsamung der Herzthätigkeit nicht in einer Vagus erregenden Wirkung begründet ist; vielmehr kommt dieselbe zum Teil wenigstens dadurch zustande, dass das Gift die im Herzen gelegenen motorischen Apparate direkt schwächt.

Zur weiteren Aufklärung dieser Verhältnisse wurden noch an dem ausgeschnittenen Froschherz Versuche ausgefuhrt.

C. Versuche am isolierten Froschherzen.

Das sorgfältig praeparierte, mit Kanüle versehene Herz einer Esculenta oder Temporaria wurde mit dem Froschherzapparat verbunden und alsdann mit der gebräuchlichen Blut-Kochsalzmischung versorgt. Die Herzkontraktionen wurden auf dem berussten Papier der Kymographiontrommel aufgezeichnet. Das Gift wurde dem Blute hinzugefügt, in welches das Herz versenkt war. — Die in folgenden Protokollen verzeichneten Pulszahlen beziehen sich, wenn nicht anderes bemerkt ist, auf den Zeitraum von 30 Sekunden; die Hubhöhe des Einzelpulses ist in Millimetern Quecksilber direct an der Kurve abgemessen.

31. Versuch.

Esculenta.

11 h 16½ m : 20 Pulse; Hubhöhe 17 mm.
17 m : 19 u. 20 „ ; „ 17 „
18 m 0″ : 1 mg Laudaninsalz zur Herzflüssigkeit.

11 h 18 m : $19^1/_2$ u. $19^1/_2$ P., Hh. 17 mm.
19 m : 19 u. $19^1/_2$ „ „ 17 „
20 m : $19^1/_2$ u. $19^1/_2$ „ „ 16,5 „
21 m : $19^1/_2$ u. $19^1/_2$ „ „ 16,25 „
22 m : $19^1/_2$ u. 19 „ „ 16,25 „ — Herz jetzt in unvergiftetes Blut.
$41^1/_2$ m : 21 u. 21 P., Hh. 13 „
42 m : 21 u. 21 „ „ 13,5 „
43 m 0″ : 2 mg Laudaninsalz zur Herzflüssigkeit.
43 m : $19^1/_2$ u. 16 P., Hh. 14 mm.
44 m : $15^1/_2$ u. $14^1/_2$ „ „ 14,5 „
45 m : 14 u. 15 „ „ 14,5 „
46 m : 15 u. 15 „ „ 14 „ — Herz in frisches Blut.
12 h 8 m : 14 u. 14 „ „ 13,5 „
9 m 0″ : 5 mg Laudaninsalz zur Herzflüssigkeit.
9 m : 14 u. $13^1/_2$ P., Hh. 14 mm.
10 m : $12^1/_2$ u. 11 „ „ 15 „
11 m : 11 u. 11 „ „ 15 „
12 m : 11 u. 11 „ „ 15 „
13 m : 11 u. 10 „
14 m : 10 u. 10 „
15 m : $10^1/_2$ u. $10^1/_2$ „ „ 15 „
16 m : 10 u. 10 „
19 m : 10 u. $9^1/_2$ „ „ 14,5 „
20 m : 10 u. 10 „
22 m : $10^1/_2$ u. $10^1/_2$ „
24 m : $11^1/_2$ u. 12 „
25 m : 12 u. 12 „ „ 14 „

Das Herz wurde jetzt längere Zeit mit giftfreiem Blute durchspült, und der Versuch dann fortgesetzt.

4 h 15 m : 21 u. 21 P., Hh. 7,5 mm.
16 m : 21 „
16 m 30″ : 3 mg, Laudaninsalz zum Herzblut.
$16^1/_2$ m : 22 P., Hh. 8 „
17 m : 21 u. 20 „ „ 8 „
18 m : 20 u. 20 „ „ 8,5 „
19 m : 19 u. 16 „ „ 8, 5 u. 8 „

4 h 20 m : $16^1/_2$ u. $16^1/_2$ P.,
21 m : $16^1/_2$ u. 17 „.
22 m : $16^1/_2$ u. 17 „, Hh. 8 „
23 m : $16^1/_2$ u. $16^1/_2$ „, „ 7,5 „
24 m : $16^1/_2$ u. $16^1/_2$ „, „ 7 u. 6,5 „
25 m : $16^1/_2$ u. $16^1/_2$ „, „ 6 „
26 m : 16 u. 16 „, „ 5,5 „
27 m : $16^1/_2$ u. 15 „.
28 m : $15^1/_2$ u. 15 „, „ 5 „
34 m : 14 u. 14 „, „ 4,5 „
36 m : 14 u. $14^1/_2$ „, „ 4 „
38 m : $13^1/_2$ „, „ 4 „

Aus den angeführten Zahlen ersehen wir, dass ein mg des Giftes an der Schlagfolge und Kraft der Herzkontraktionen so gut wie nichts zu ändern vermag. Erst die Gabe von 2 mg bewirkt erhebliche Verlangsamung des Herzschlages mit einer Steigerung der Hubhöhe, die zwar gering ist, aber doch deutlich genug hervortritt. In gleichem Sinne, nur bedeutend stärker, wirkte die dritte benutzte Giftmenge von 5 mg. Nachdem dann längere Zeit frische Nährflüssigkeit eingewirkt und die Pulszahl sich infolge dessen wesentlich gehoben hatte, wurden 3 mg Laudaninsalz benutzt. Auch jetzt brachte das Gift wieder Verlangsamung der Herzthätigkeit und Zunahme der Hubhöhe, doch war letztere Wirkung nur noch von kurzer Dauer und schlug bald in das Gegenteil um. Die Herzpulse folgten immer langsamer auf einander, der Ausschlag wurde immer geringer, bis das Herz seine Thätigkeit einstellte.

35. Versuch.

44 g schwere Temporaria.

12 h $19^1/_2$ m : 24 P., Hh. 4 mm.
20 m 0″ : 2 mg Laudaninsalz zur Herzflüssigkeit.
20 m : $24^1/_2$ u. 23 P., Hh. 4 u. 4,5 mm.
21 m : 22 u. $21^1/_2$ „, „ 5 „
22 m : 21 u. $20^1/_2$ „, „ 5 u. 5,5 „
23 m : $20^1/_2$ u. $20^1/_2$ „, „ 5,5 „
24 m : 20 u. 20 „, „ 5,5 „
25 m : $19^1/_2$ u. 19 „, „ 6 „
26 m : 19 u. 19 „.

12 h 27 m : 18½ u. 18½ P. Hh. 6 mm.
30 m : 18½ u. 18½ „ „ 6 „
32 m : 18 „ „ 6 „
Herz jetzt mit frischem Blut versorgt.
43 m : 20 u. 20 P., Hh. 5 mm.
44 m o″ : 4 mg Laudaninsalz.
44 m : 20½ u. 20 P., Hh. 5,5 „
45 m : 18½ u. 18½ „ „ 6 „
46 m : 18 u. 17½ „ „ 6 „
47 m : 17 u. 16½ „ „ 6,5 „
48 m : 17 u. 17½ „ „ 6,5 „
51 m : 17 u. 17 „ „ 6,5 „
1 h 2½ m : 16½ „ „ 5,5 „
3 m : 16½ „ „ 5,5 „
30″ : noch 4 mg Laudaninsalz zur Herzflüssigkeit.
3½ m : 16½ P.
4 m : 17 u. 16½ „ Hh. 5,5 mm.
5 m : 16½ u. 16½ „ „ 5,75 „
6 m : 16½ u. 16 „ „ 5,5 „
9 m : 16 u. 16 „ „ 5,5 „
10 m o″ : noch 4 mg Laudaninsalz hinzu.
10 m : 15½ u. 15½ P., Hh. 5 mm.
11 m : 16 u. 16 „
12 m : 15½ u. 15½ „ „ 5 „
13 m : 15½ u. 15½ „ „ 4,5 „
14 m : 15 u. 14½ „ „ 4,5 „
16 m o″ : noch 8 mg Laudaninsalz hinzu.
16 m : 14 u. 15 P., Hh. 4,5 „
17 m : 15 u. 15 „ „ 4,5 „
18 m : 15 u. 14½ „ „ 5 „
19 m : 14½ u. 14½ „ „ 5,5 „
20 m : 14½ „ .
30″ : noch 18 mg Laudaninsalz hinzu.
20½ m : 14 P., Hh. 5,5 mm.
21 m : 14 u. 14 „ .
22 m : 14 u. 14 „ Hh. 5,5 „
23 m : 13½ u. 13½ „ „ 5 „
24 m : 13 u. 12 „ „ 5 „

1 h 25 m : 10 u. 10 P.

Von jetzt an stark verlängerte Diastole.

26 m : 9 u. 10 P., Hh. 6 mm.
27 m : 10 u. 10 „ „ 6 „
30 m : 9 u. 10 „ „ 6 „
33 m : 10 u. 10 „ „ 5,5 „
35 m : 9 u. 10 „ „ 5 „
38 m : 9½ u. 9½ „ „ 5 „

Vorstehend verzeichneter Versuch, mit welchem das Ergebnis anderer im Einklang steht, lehrt, dass die Giftwirkung an dem Herzen der Temporaria in gleichem Sinne hervortritt wie an dem der Esculenta; nur ist hier besonders die Primärwirkung, die Steigerung der Hubhöhe, stärker ausgesprochen als bei den Wasserfröschen. — Durch grosse Mengen von Laudanin wird das Herz der Temporaria stark geschädigt und schliesslich zum Stillstand gebracht. Wurde in dem Stadium der starken Verlangsamung des Herzschlages eine kleine Menge Atropin dem Herzen zugeführt, so wurde eine wesentliche Veränderung der Schlagfolge und Hubhöhe dadurch nicht veranlasst.

40. Versuch.

Esculenta.

4 h 20 m: 18½ u. 18½ P., Hh. 6 mm.
21 m: eine Spur Muskarin auf das Herz.
21 m: 19 u. 17 P., Hbh. 6 mm.
22 m: 14 u. 12½ P., Hbh. 7,5 u. 8 mm.
23 m: 6 P., von 30 Sekunden an diastolischer Stillstand des Herzens.
26 m: mechanische Reizung des Herzens löst eine Kontraktion aus: Hh. 7,5. — Diese Reizung wird in nächster Zeit öfters wiederholt; die Herzkontraktion erfolgt stets, nur wird die Hubhöhe kleiner und kleiner und beträgt
42 m: nur noch 1 mm.
42½ m: 4 mg Laudaninsalz zu dem Herzblut.
Das Verhalten des Herzens wird nicht geändert; die Muskarinwirkung dauert fort.
52 m: kleine Menge Atropin zu dem Blut.
53 m: mechanischer Reiz löst eine schwache Kontraktion aus: Hh. 1,5 mm.

4h 54m: 3 u. 4 P., Hh. 3 u. 4 mm.
55m: 4 u. 6 „ „ 4,5 u. 7 mm.
56m: 7 u. 8 „ „ 7,5 u. 8 mm.
57m: 8 u. 9 „ „ 8 mm.
58m: 10 u. 10 „.
59m: 10 u. 12 „.
60m: 13 P., Hh. 7,5 mm.

Aus diesem Versuch geht hervor, dass das Laudanin nicht imstande ist, die typische Muskarinwirkung zu beseitigen.

Der Schluss, den wir aus den am isolierten Froschherzen ausgeführten Versuchen ziehen zu dürfen glauben, ist der, dass das Laudanin, in kleinen Gaben beigebracht, die Herzkraft erhöht unter gleichzeitiger Verlangsamung des Herzschlages. Kommen aber wiederholt kleine Gaben oder auf einmal grössere zur Anwendung, so macht die erregende Wirkung einer lähmenden Platz, die schliesslich zum Herzstillstand führt.

2. Versuche an Hunden.

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Untersuchungen stellen wir hier tabellarisch zusammen.

Tabelle 2.

No. der Versuche	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Relative Giftmenge in mg	Bemerkungen.
41	4160	40	9,61	Tetanus nach 13 Minuten; 2 Anfälle; Speichelfluss.
42	4450	36	8,09	krampfig; Speichelfluss.
43	4260	32,5	7,63	» »
44	4200	32	7,62	» »
45	4420	33	7,47	
46	4200	25	5,95	» ?
47	4310	10	2,32	keine Wirkung.
48	4300	4	0,93	» »

Vor der Besprechung der Symptome teilen wir hier einige Versuchsprotokolle mit.

41. Versuch.

Männlicher, 4160 g schwerer Hund.

3 h 55 m: Einspritzung von 44 mg Laudaninsalz.
4 h 2 m: Schreckhaftigkeit, Unruhe; Pupillen weit, Beine etwas krampfig.
8 m: Tetanus, in tonische Stösse übergehend, dann Nachlass; Atmung erschwert.
9½ m: zweiter Anfall; Zitterkrampf mit mastikatorischem Krampf.
10 m: Nachlass; sehr frequente Atmung.
10½ m: krampfartiges Umherwerfen.
11 m: Nachlass; hetzende Atmung.
12 m: liegt ruhig auf Brust und Bauch; Beginn von Speichelfluss.
14 m: Tier in eigentümlichem Zustand: Vorderkörper und Kopf sinken langsam zur Seite; bevor aber das Gleichgewicht völlig verloren wird, richtet sich das Tier wieder auf.
18 m: Tier erhebt sich; geht unsicher, taumelnd; Pupillen enger.
55 m: Noch immer Speichelfluss; Pupillen mittelweit.

42. Versuch.

Männlicher, 4450 g schwerer Hund.

11 h 0 m: 22 Atmungen in 1 Minute; Pupillen mittelweit; Nase feucht und kalt; Temperatur im Rectum 38,7° C.
11½ m: Einspritznng von 36 mg Laudaninsalz.
18 m: 30 Atmungen in 1 Minute; Nase wärmer geworden; Pupillen weiter.
20½ m: Nase warm.
24 m: Temperatur 39,3.
25 m: 30 Atmungen in 1 Minute; Nase heiss; Pupillen weit; stärkere Thränensekretion; Beginn des Speichelflusses; Unruhe, Schreckhaftigkeit des Tieres, Beine etwas krampfig.
32 m: Temperatur 39,5.
33 m: 36 Atmungen in 1 Minute.
43 m: 32 » » »
45 m: Temperatur 39,1.

11 h 53 m: 28 Atmungen in 1 Minute; Nase kühler; Pupillen wieder enger; starker Speichelfluss.
58 m: Temperatur 38,8.
12 h 35 m: 22 Atmungen in 1 Minute; Nase kalt; Pupillen mittelweit.
37 m: Temperatur 38,5; noch etwas Speichelfluss.

45. Versuch.

Männlicher, 4420 g schwerer Hund.

11 h 0 m: 20 Atmungen in 1 Minute; Temperatur im Rectum 38,8; Nase kalt.
8½ m: Einspritzung von 33 mg Laudaninsalz unter die Haut des Rückens.
15 m: 30 Atmungen in 1 Minute; Nase kalt.
18 m: Tier zittert und ist unruhig.
22 m: Nase heiss; 38 Atmungen in 1 Minute.
25 m: Temperatur 39,1; starker Speichelfluss.
33 m: 30 Atmungen in 1 Minute.
36 m: Temperatur 38,9; noch etwas Speichelfluss; Nase weniger warm.
45 m: 28 Atmungen in 1 Minute; Nase kalt.
47 m: Temperatur 38,8.
12 h 20 m: 20 Atmungen in 1 Minute; noch etwas Speichelfluss.
24 m: Temperatur 38,5.

Aus diesen Versuchen erkennen wir, dass 2½ mg Laudaninsalz pro Kilo völlig unwirksam sind. — Werden etwa 6 mg eingespritzt, so fängt das Tier bald nach der Unruhe und Aufregung für kurze Zeit lebhaft zu lecken an. — Erst 7½ mg rufen erhebliche, unübersehbare Störungen hervor: bald nach der Einspritzung wird die Atmung frequenter, und steigt die Atmungszahl auf mehr als das doppelte der Norm an; die Pupillen des unruhigen Tieres werden weiter und die Nase fühlt sich heiss an; aus dem Maule tropft und fliesst schliesslich eine grössere Menge zähen Speichels herab. Alle diese Erscheinungen gehen nach einiger Zeit wieder vorüber. — Wird die Gabe noch etwas gesteigert, so tritt krampfige Affektion verschiedener Muskeln hinzu, und neben dem Speichelfluss beginnt geringe Thränensekretion. — Weitere Steigerung der Dosis führt zum Tetanus, welcher typisch, zum Teil in Zitter- und Kau-

krampf übergehend, mehrmals einzutreten pflegt. Während des Krampfstadiums kann man in den Pausen hetzendes Atmen bemerken. — In Versuch 41 wurde nach dem Krampfstadium ein eigentümlicher Zustand des Tieres beobachtet, von dem es zweifelhaft blieb, ob dieser als Ermüdung nach dem Krampfe oder als Narkose infolge direkter Giftwirkung auf das Centralorgan aufzufassen ist.

Auf eine Einwirkung des Giftes wollen wir hier noch besonders hinweisen: auf die Aenderung der Körpertemperatur. Wie aus den Protokollen hervorgeht, konnte bald nach der Atmungsbeschleunigung eine Steigerung der im Rectum gemessenen Temperatur nachgewiesen werden, welche in der nächsten Zeit noch etwas zunahm, um dann, wohl in Folge der jetzt ungemein lebhaften, hetzenden Atmung, nach und nach abzufallen auf die Norm und selbst etwas unter diese. — Betont sei hier noch, dass die Temperatursteigerungen nachgewiesen wurden in Versuchen, bei welchen tetanische Affektion der Muskeln nicht hervortrat, und dass somit die Steigerung der Körpertemperatur nicht etwa mit Muskelkrampf in Zusammenhang gebracht werden kann.

Die an dem Hunde festgestellte Wirkung des Laudanin ist also ausser dem Krampfe: Mydriasis, Speichelfluss, Beschleunigung der Atmung, Steigerung der Körpertemperatur; alle diese Erscheinungen dürften als centrale Einwirkung zu deuten sein.

3. Versuche an Katzen.

Vier Versuche wurden an jungen Katzen ausgeführt mit Gaben von 5,5—7,3 mg pro Kilo, um Gewissheit darüber zu erhalten, ob krampfig wirkende Gaben von Laudanin verstärkte Schweisssekretion hervorrufen. In der That wurde 7½ bis 9 bis 15 Minuten nach der Einspritzung bei dem ruhig sitzenden Tiere auf den Ballen der Pfoten Schweiss nachgewiesen, welcher vor der Einspritzung nicht bestanden hatte. Gleichzeitig wurde auch bei den Katzen Beschleunigung der Atmung und eine, wenn auch nur geringe, Steigerung der Körpertemperatur nachgewiesen; ferner änderte sich die Temperatur von Ohren und Nase und trat Mydriasis ein.

53. Versuch.

Einer weiblichen, 530 g schweren Katze werden

10 h 41 m: 2 mg Laudaninsalz in den rechten Konjunktivalsack eingeträufelt. Im Laufe der nächsten Stunden wurden die Pupillen öfter auf ihre Weite hin mit einander verglichen; doch konnte keine Aenderung wahrgenommen werden. Ebenso hatten die von der Giftlösung betroffenen Teile des Auges an ihrer Empfindlichkeit nichts eingebüsst.

Dieser Versuch, welcher mehrfach mit demselben Ergebnis wiederholt wurde, lehrt, dass das Laudanin nicht lokal anaesthesierend wirkt; ferner erkennen wir daraus, dass die häufiger beobachtete Mydriasis nicht in einer peripheren Wirkung auf bestimmte Teile des Auges, sondern in einer centralen begründet ist.

4. Versuche an Kaninchen.

Ueber die Wirkung des Laudanin auf Kaninchen haben bereits Dose und Grimm berichtet und beide bemerkt, dass schon kleine Gaben des Giftes eine bedeutende Beschleunigung der Atmung hervorrufen. Da diese Wirkung zahlenmässig bisher noch nicht nachgewiesen wurde, so wurden im hiesigen Institut noch einige Versuche an Kaninchen angestellt, bei denen zum Teil die Atembewegungen unter Benutzung einer Marey'schen Lufttrommel direkt auf die Kymographiontrommel aufgezeichnet wurden.

57. Versuch.

Männliches, 2100 g schweres Kaninchen.

11 h 36 m: 23 Atmungen in 15 Sekunden. Pupillen mittelweit.
41 m: Einspritzung von 16 mg Laudaninsalz (= 7,62 mg pro Kilo.)
48 m: 43 Atmungen in 15 Sek. Ohren heiss.
57 m: 44 „ „ „ ; Pupillen erweitert.
12 h 8 m: 35 „ „ „ ; Ohren noch heiss.
30 m: 21 „ „ „ ; Pupillen mittelweit; Ohren kühl.

58. Versuch.

Weibliches, 2410 g schweres Kaninchen.

11 h 30 m: 24 Atmungen in 15 Sek., Pupillen mittelweit; Ohren kalt, nicht injiziert.
35 m: Einspritzung von 20 mg Laudaninsalz (= 8,3 mg pro Kilo.)
40 m: 51 Atmungen in 15 Sek.; Ohren warm, stark injiziert; Pupillen mittelweit.
45 m: 63 Atmungen in 15 Sek.; Ohren heiss; Pupillen erweitert.
58 m: 60 Atmungen in 15 Sek.; Tier etwas schreckhaft.
12 h 1 m: 44 „ „ „
8 m: 35 „ „ „ ; Ohren noch injiziert.
28 m: 30 „ „ „ ; Ohren blass; Pupillen mittelweit.
34 m: 22 „ „ „

59. Versuch.

Männliches, 1850 g schweres Kaninchen.

11 h 40 m: 30 Atmungen in 15 Sek.
44 m: Einspritzung von 18,5 mg Laudaninsalz (= 10 mg pro Kilo).
45 m: 34 Atmungen in 15 Sek.
49 m: 49 „ „ „
51 m: 81 „ „ „ ; Ohren heiss, stark injiziert.
52 m: 78 „ „ „
57 m: 60 „ „ „
12 h 5 m: 74 „ „ „ ; Tier etwas krampfig.
11 m: 68 „ „ „
18 m: 60 „ „ „
24 m: 38 „ „ „
33 m: 28 „ „ „

Die wichtigsten Ergebnisse aus diesen Versuchen stellen wir noch tabellarisch zusammen.

Tabelle 3.

No. der Versuche	57	58	59	60
Zahl der Atmungen in 15 Sek. vor der Vergiftung (a)	23	24	30	13½
Giftmenge in mg pro Kilo	7,62	8,3	10	10
nach der Vergiftung höchste Atmungszahl (b	44	63	81	35
? Minuten nach der Vergiftung	16	10	7	11
b in % von a	191	262	270	259

Ein Blick auf den Inhalt der Tabelle belehrt uns, dass die Einwirkung des Giftes auf die Atmungsthätigkeit mit Zunahme der Giftgabe rasch ansteigt zu einer Atmungsfrequenz, die, wie es scheint, als Maximum der beim Kaninchen überhaupt möglichen Atmungsthätigkeit angesprochen werden muss. Denn während nach 7,6 mg pro Kilo nur eine Beschleunigung um 90 % der normalen Atmungszahl erreicht wurde, stellt sich dieser Zuwachs nach der Gabe von 8,3 mg pro Kilo auf 162 %, auf einen Wert, welcher vollständig zusammenfällt mit der aus Versuch 59 und 60 berechneten Mittelzahl (164½). Das Gesamtmittel aus Versuch 58 bis 60 beträgt 164 %. — Bezüglich des zeitlichen Eintritts der maximalen Beschleunigung erkennen wir aus der Tabelle, dass im ganzen mit der Zunahme der Giftmenge die Wirkung schneller hervortritt. Diese Wirkung hält, wie aus den Protokollen ersichtlich ist, einige Zeit an und geht dann langsam zurück, um meist vor Ablauf einer Stunde den Normalwert wieder zu erreichen.

Zum Schluss sei es gestattet, die wichtigsten Ergebnisse unserer Untersuchungen zusammenzufassen. Das Laudanin besitzt, ähnlich wie das Kodeïn und einige andere Opiumalkaloïde, narkotische Wirkung, welche leicht (abhängig von

der Giftmenge) durch die etwas später hervortretende tetanische Wirkung verdeckt wird; letztere ist der des Strychnin ähnlich. Der erregenden Wirkung auf das Rückenmark folgt bald Lähmung dieses und der motorischen Endapparate. Das Krampfcentrum wird von dem Laudanin nicht angegriffen, wohl aber die grosse Zahl der übrigen in die Medulla oblongata und ihre Nachbarschaft verlegten Centralorgane; diese werden zuerst in erregendem Sinne beeinflusst. — Auf das Herz wirkt das Laudanin sowohl indirekt als direkt ein, und zwar folgt auf kleine Gaben eine Verstärkung der Herzaktion, auf grosse Schwäche und Lähmung. — Aus allem geht hervor, dass das in passender Gabe benutzte Laudanin zu den erregenden Mitteln gehört.

Schliesslich gestatte ich mir, meinem hochverehrten Lehrer Herrn Professor Dr. Falck für die Ueberlassuug dieser Arbeit und seine freundliche Hülfe meinen besten Dank zu sagen.

Vita.

Ich, Wilhelm Brandt, bin am 20. September 1868 in Kiel geboren; ich besuchte das Gymnasium in Kiel bis Ostern 1888 und studierte dann hier und in München Medicin. Ostern 1890 bestand ich das Physicum; am 6. März 1893 beendigte ich das Staatsexamen und machte am 10. März 1893 das Rigorosum. Vom 1. April bis zum 1. Oktober 1890 diente ich als Einjährig-Freiwilliger beim III. Bataillon des Infanterie-Regiments Herzog von Holstein (Holsteinisches) No. 85 und vom 1. Oktober 1893 an als Arzt bei der I. Matrosendivision.